

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26830019

研究課題名(和文) 運動学習に伴う局所神経回路の変化

研究課題名(英文) Flexible information processing after learning visual discrimination-initiated movement task.

研究代表者

木村 梨絵 (Kimura, Rie)

生理学研究所・基盤神経科学研究領域・特任助教

研究者番号：60513455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：生物は、外部の刺激を知覚・認知して、特定の運動をすることを学習する。学習後、外部の刺激は多少変化しても、同一の運動をすることができ、脳内では柔軟な情報処理が行われると考えられる。本研究では、ラットに縦縞でレバーを押し、横縞で引くという視覚弁別誘発性の運動課題を学習させた。その後、縦縞/横縞のコントラストを変えた課題を遂行するときの神経活動を記録した。この結果、視覚野において、高コントラストで強い応答を示す細胞に加えて、低コントラストで強い応答を示す細胞も観察された。この低コントラスト選択性の細胞は、麻酔下ではほとんど観察されなかったことから、トップダウン入力が必要な働きをしていると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Animals can learn the particular perception-action association. After learning, even if the external stimulation slightly changes, the animals can produce the same action. In the brain, the information processing is thought to be flexibly executed. In this study, rats were trained to push or pull a lever, depending on whether visual stimuli were vertical or horizontal. After achieving good performance for the task, the low-contrast stimuli were also presented. We obtained spike data by multiple single-unit recordings from the primary visual cortex while rats were performing the task. In addition to the neurons whose firing rates were significantly decreased as the contrast of visual stimuli was reduced, we observed the neurons with the opposite preference, namely low-contrast preference. The latter low-contrast preference was rarely observed in these animals under anesthesia. This indicates that the top-down inputs to V1 are recruited to produce the preference during the task.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経生理学 大脳皮質 神経回路 ラット 学習

1. 研究開始当初の背景

脳は、入力された情報を処理して出力する、いわば、情報処理演算システムである。この神経回路システムは個性ある要素から成り立っている。このような多彩な神経細胞が協調的にシステムとして作動することによって、幾多の特徴ある非線形的な情報演算を実現している。この多様な非線形的な情報演算の実体を捉えることを試みた研究 (Kimura *et al.* 2011, *J Neurosci.*) では、*in vitro* 培養海馬切片標本を用いて、情報処理を担う多シナプス性回路をまとめて一つの演算子モジュールと考えた。その演算子への入力情報を人工刺激によって与え、個性をもつ多数の神経細胞が出力する発火活動を、カルシウムイメージングにて観察した。この結果、海馬多シナプス性回路内には、論理積 AND や排他的論理和 XOR などの論理演算子モジュールが存在することが確認された。さらに、海馬多シナプス性回路による情報演算が、記憶・学習の素過程と考えられる可塑性を誘導することによって、どのように変化するかを詳細に検討した。二つの刺激を組み合わせた刺激を入力するとき、その刺激の時間差によって、短期的に演算様式が変更され、時間差が大きくなるほど AND が少なくなり、XOR が多くなった。また、時間差をもった組み合わせ刺激を連続で加えることによって、長期可塑性を海馬多シナプス性回路内に誘導した結果、AND から XOR への変化が観察された。一方、時間差をなくした組み合わせ刺激を連続で加えることによって可塑性を誘導すると、この変化は観察されなかった。可塑性の誘導によって、入力刺激依存的に短期的、あるいは長期的に演算様式が変化することから、情報演算スタイルの柔軟性が示唆された。これにより、情報演算の可塑的变化の根幹となる基本原理の理解を深めることに成功した。

しかしながら、この研究では、脳組織切片を用いて単純化した実験系での研究であったため、個体動物における実際の学習によって、どのように機能的神経回路の再編成が行われて、どのように効率的な情報演算が実行されるようになるのかについては、あまりわ

かっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、機能的神経回路が、*in vivo* 生体脳の中で、学習とともに、どのように再編成されて、どのように効率的な情報演算が実行されるようになるのかを明らかにすることを目的とした。また、課題の難易度に応じて、情報演算が変化するかどうかも明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

頭部を固定したラット個体動物に、特定の視覚刺激 (縦縞) を提示したときには、レバーを押し、特定の視覚刺激 (横縞) を提示したときには、レバーを引くということに関連づける、視覚弁別誘発性の運動課題をラットに学習させた。この行動課題は、以前立ち上げた、音が鳴ったらレバーを引くという外発性運動の行動課題 (Kimura *et al.* 2012, *J Neurophysiol.*) を基にして、新たに開発した。二種類の視覚弁別刺激に対して、二種類の運動出力を行わせた。押すと引くの二種類の運動を覚えさせた後に、コントラスト 100% で、ラットに見えやすい視覚刺激を用いて弁別を行わせると、多くのラットで、学習し、85% 以上の正答率で課題遂行した。高い正答率のため、ラットの運動出力、押すか引くかを観察することで、ラットがどのように知覚・認知したのかを実験者は容易に知ることができる。このように学習が完了した後に、弁別視覚刺激を、コントラストを変えることによって、ラットに見えにくい刺激にした。弁別の難易度を上げることで、不正解の試行も生じるようにし、チャンスレベル (50%) より高い確率の 65-90% 程度の様々な正答率にふることに成功した。

また、この視覚弁別誘発性の運動課題を遂行するラットの一次視覚野の深層、高次運動野の深層に多点電極 (シリコンプローブ) を挿入することで、多細胞の神経活動を一斉に

電気生理学的にマルチユニット記録した。同時に数十個程度の細胞から記録した。この発火活動は、スパイクの形から、単一の細胞由来の発火活動に分離され、さらに、主に興奮性の Regular-spiking (RS) 細胞と、主に抑制性の Fast-spiking (FS) 細胞に分類された。

4. 研究成果

視覚弁別誘発性の運動課題を遂行するラットの一次視覚野深層における RS 細胞、FS 細胞いずれにおいても、視覚刺激のコントラストを低くすると、応答が減少する細胞が観察された。このような単純な入力と出力の関係を示す、高コントラスト選択性の細胞に加えて、視覚刺激のコントラストを低くすると、逆に応答が増加する細胞も観察された。このような、逆相関の入力と出力の関係を示す、低コントラスト選択性の細胞は、課題を遂行するラットからはよく観察されるが、麻酔下のラットからはほとんど観察されなかった。

この低コントラスト選択性の細胞についての報告はこれまでなかったが、多くの報告は麻酔下でなされたものだったことを考え合わせると理解できる。さらに、麻酔下では、高次の皮質領域からのトップダウン入力働いてないことから、このトップダウン入力が逆相関の入力と出力の関係をもつ、低コントラスト選択性の神経活動を実現しているということが示唆された。

また、この低コントラスト選択性の神経活動を示す細胞は、低コントラストの視覚刺激を用いた、難しい弁別課題を正解するとき、不正解するとき比べて強く応答する傾向があることがわかった。一方、高コントラスト選択性の神経活動を示す細胞は、このような課題遂行のパフォーマンスと関連した応答は示さなかった。このことから、逆相関の入力と出力の関係をもつ、低コントラスト選択性の神経活動を示す細胞は、強度が弱くてあいまいな視覚刺激を弁別するのに貢献していると考えられた。

今後は、上記の、入力の強さに依存した視覚に関係する神経活動の特徴が、学習前に

においても観察されるのかを検討したい。さらに、一次視覚野のみならず、トップダウン入力の源になりうる高次運動野の深層からもマルチユニット記録を行っているので、その解析も進めて、一次視覚野の神経活動との相互作用を明らかにしたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y

Large-scale analysis reveals populational contributions of cortical spike rate and synchrony to behavioural functions.

The Journal of Physiology 595(1): 385-413, 2017 年

査読有

doi: 10.1113/JP272794

Mochizuki Y, Onaga T, Shimazaki H, Shimokawa T, Tsubo Y, Kimura R, Saiki A, Sakai Y, Isomura Y, Fujisawa S, Shibata K, Hirai D, Furuta T, Kaneko T, Takahashi S, Nakazono T, Ishino S, Sakurai Y, Kitsukawa T, Lee JW, Lee H, Jung MW, Babul C, Maldonado PE, Takahashi K, Arce-McShane FI, Ross CF, Sessle BJ, Hatsopoulos NG, Brochier T, Riehle A, Chorley P, Grün S, Nishijo H, Ichihara-Takeda S, Funahashi S, Shima K, Mushiake H, Yamane Y, Tamura H, Fujita I, Inaba N, Kawano K, Kurkin S, Fukushima K, Kurata K, Taira M, Tsutsui K, Ogawa T, Komatsu H, Koida K, Toyama K, Richmond BJ, Shinomoto S

Similarity in Neuronal Firing Regimes across Mammalian Species.

The Journal of Neuroscience 36(21): 5736-5747, 2016 年

査読有

doi: 10.1523/JNEUROSCI.0230-16.2016.

木村梨絵

加齢による運動野神経活動への影響

薬学研究の進歩 研究成果報告集

31: 11-18, 2015 年

査読無

doi: なし

Kimura Rui, Safari MS, Mirnajafi-Zadeh J, **Kimura Rie**, Ebina T, Yanagawa Y, Sohya K, Tsumoto T

Curtailing effect of awakening on visual responses of cortical neurons by cholinergic activation of inhibitory circuits.

The Journal of Neuroscience 34(30): 10122-10133, 2014 年

査読有

doi: 10.1523/JNEUROSCI.0863-14.2014.

Saiki A, **Kimura R**, Samura T, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y (2014)

Different modulation of common motor information in rat primary and secondary motor cortices.

Plos one 9: e98662, 2014 年

査読有

doi: 10.1371/journal.pone.0098662.
eCollection 2014.

[学会発表](計 5 件)

Kimura R, Yoshimura Y

Novel dependence of neural responses on the contrast of visual stimuli used for an orientation discrimination task in rat primary visual cortex.

第 40 回日本神経科学大会

2017 年 7 月 22 日

幕張メッセ (千葉県 千葉市)

Kimura R, Yoshimura Y

Cortical spiking activity in rats performing a visual discrimination task.

2017 Yonsei Univ-Korea Univ-NIPS Symposium

2017 年 4 月 21 日

Yonsei University (韓国 ソウル)

Kimura R, Yoshimura Y

Development of a visuomotor task useful for the analysis of interactions between neuronal activities in the visual and motor cortices of behaving rats.

第 39 回日本神経科学大会

2016 年 7 月 22 日

パシフィコ横浜 (神奈川県 横浜市)

Kimura R, Sakai Y, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Isomura Y

Population characteristics of spike synchrony in rat motor cortices during movement task.

第 37 回日本神経科学大会

2014 年 9 月 11 日

パシフィコ横浜 (神奈川県 横浜市)

Saiki A, **Kimura R**, Samura T, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y

Different modulation of common motor information in rodent primary and secondary motor cortices.

第 37 回日本神経科学大会

2014 年 9 月 11 日

パシフィコ横浜 (神奈川県 横浜市)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6．研究組織

(1)研究代表者

木村 梨絵（Kimura Rie）
生理学研究所・基盤神経科学研究領域
・特任助教
研究者番号：60513455

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし